

PCT/JP 2004/005213

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

12. 4. 2004

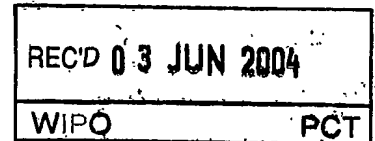
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 4 月 1 7 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 1 2 4 9 4
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 1 2 4 9 4]

出 願 人
Applicant(s): 株式会社上野製薬応用研究所

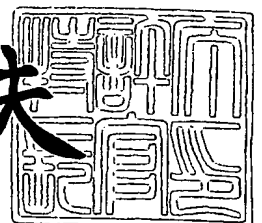


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 5 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 4 2 1 1 2

【書類名】 特許願
【整理番号】 188723
【提出日】 平成15年 4月17日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07C 65/03
C07C 51/15

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県西宮市南郷町 1 0 - 2 7

【氏名】 上野 隆三

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県宝塚市山本東 3 - 1 1 - 1 4

【氏名】 北山 雅也

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県芦屋市宮川町 3 - 1 1

【氏名】 泉地 信孝

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県宝塚市平井 2 - 1 4 - 3 2

【氏名】 橘高 正治

【特許出願人】

【識別番号】 000146423

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区高麗橋 2 丁目 4 番 8 号

【氏名又は名称】 株式会社上野製薬応用研究所

【代理人】

【識別番号】 100081422

【弁理士】

【氏名又は名称】 田中 光雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100106518

【弁理士】

【氏名又は名称】 松谷 道子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 204804

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9702182

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 水性媒体中で晶析を行い、析出したパラヒドロキシ安息香酸を分離する工程を有する、パラヒドロキシ安息香酸の製法において、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析および分離を行うことを特徴とする、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。

【請求項 2】 晶析および分離を、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上、転移温度 + 30℃以下の温度下で行う請求項 1 記載のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。

【請求項 3】 水性媒体中での酸析工程を含むパラヒドロキシ安息香酸の製造方法において、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で酸析した後に、転移温度以上で分離することを特徴とするパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。

【請求項 4】 水性媒体中での酸析工程を含むパラヒドロキシ安息香酸の製造方法において、酸析工程後にパラヒドロキシ安息香酸を昇温溶解し、次いでパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析および分離することを特徴とするパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。

【請求項 5】 パラヒドロキシ安息香酸を水性媒体中に溶解した後、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析および分離することを特徴とするパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。

【請求項 6】 水性媒体中のパラヒドロキシ安息香酸を、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度に加熱した後に分離することを特徴とするパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。

【請求項 7】 水性媒体が水であり、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度が 52～54℃である、請求項 1 から 6 のいずれかに記載のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。

【請求項 8】 100メッシュ (150 μm) の篩を通過し、140メッシュ (106 μm) の篩を通過しなかった結晶の比表面積が 0.3 m^2/g 以下で

ある、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶。

【請求項 9】 安息角が 45℃以下である、請求項 8 記載のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶。

【請求項 10】 (固め見掛け比重－ゆるみ見掛け比重) / 固め見掛け比重 × 100 で算出される圧縮度が 10%以下である、請求項 8 または 9 記載のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

パラヒドロキシ安息香酸は、液晶高分子、あるいは化粧品や医薬品等の防腐剤の原料として幅広く用いられている。パラヒドロキシ安息香酸を製造するには、一般にまずフェノールを水酸化カリウムと反応させてフェノールカリウムとし、次にこれを加圧下に二酸化炭素と反応させてパラヒドロキシ安息香酸のカリウム塩とし、鉍酸を加えて酸析分離する方法が知られている。

【0003】

フェノールカリウムと二酸化炭素との反応としては、古くからいわゆるコルベ・シュミット反応と呼ばれる固気相反応が用いられてきた。しかしながら、この反応は固気相反応であるため反応時間が長いこと、熱的不均一性のため副反応での原料損失が多いこと、反応制御が困難で安定した収率が得られない等の問題があり、これを改良するために種々の方法が提案されてきた。

【0004】

本発明者の一人は、フェノールカリウムと二酸化炭素との反応を、適当な溶媒の存在下に、カルボキシル化反応の開始前に、パラヒドロキシ安息香酸ジカリウムと反応させてフェノールカリウムを生成せしめるのに要する量のフェノールを添加して、180℃以上の温度で液状粒子懸濁液で行うことにより、短時間の反

応で、しかも高収率で連続的に製造することが可能な方法を提案している。（特許文献 1）

【0 0 0 5】

このようにして製造されたパラヒドロキシ安息香酸は、酸析した後、遠心分離等の濾過操作によって母液より分離され、水洗後、乾燥して液晶高分子等の原料として使用される。

【0 0 0 6】

【特許文献 1】

特公昭 4 5 - 9 5 2 9 号公報

【0 0 0 7】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、パラヒドロキシ安息香酸は水性媒体に対して比較的高い溶解度を持つことから、水性媒体中から酸析等の晶析方法により得られたパラヒドロキシ安息香酸の結晶は、通常、回収率を高めるために室温程度までスラリー状態で冷却された後に、遠心分離などにより回収される。このようにして得られたパラヒドロキシ安息香酸は一水和物の結晶であるため水和水および水性媒体からの水分を多量に含んでおり、水分除去のための乾燥工程で多大な熱量が必要となるため、製造コストが高くなり、製造時間も長くなるという問題があった。

【0 0 0 8】

また、得られるパラヒドロキシ安息香酸の結晶径は小さく、例えばパラヒドロキシ安息香酸を液晶高分子等の原料として仕込む際に反応タンクに投入すると、微粉末状のパラヒドロキシ安息香酸が粉塵となって舞い上がる等、取り扱いに不便であるという問題があった。

【0 0 0 9】

【課題を解決するための手段】

本発明は、パラヒドロキシ安息香酸を、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析および分離することを特徴とするパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法、およびこの方法によって得られたパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶を提供することによって、上記課題を解決することを目的とす

るものである。

【0010】

即ち、本発明は、水性媒体中で晶析を行い、析出したパラヒドロキシ安息香酸を分離するパラヒドロキシ安息香酸の製法において、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析および分離を行うことを特徴とするものである。

【0011】

本発明者は、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析および分離することによって、従来のパラヒドロキシ安息香酸一水和物の結晶に比べて、乾燥工程において必要となる熱量が少なく、かつ、結晶径の大きな、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶が得られることを見出し、本発明を完成するに至ったものである。

【0012】

本明細書において、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度とは、水性媒体中においてパラヒドロキシ安息香酸が無水和物から水和物へ変化する温度のことをいう。即ち、水性媒体中においてパラヒドロキシ安息香酸は、この転移温度より低温においては水和物の形態であり、転移温度より高温においては無水和物の形態である。

【0013】

水中ではパラヒドロキシ安息香酸の転移温度は、52～54℃付近にあり、水と水溶性有機溶媒の混合溶媒を用いた場合、転移温度は、有機溶媒の種類、有機溶媒の濃度により若干異なるが、当業者であれば、予め測定することにより転移温度を知ることができる。

【0014】

晶析および分離の温度が転移温度以上であれば、パラヒドロキシ安息香酸は無水和物の結晶として得られるが、晶析温度が高すぎても熱量の損失となりコスト高につながるため、転移温度+30℃以下、好ましくは転移温度+20℃以下の温度下で行うのが好ましい。

【0015】

本発明において、晶析とは、パラヒドロキシ安息香酸を含む溶液または懸濁液

からパラヒドロキシ安息香酸の結晶を析出させる工程をいう。本発明はこの晶析工程を含む製法であれば特に限定されないが、具体的には以下に示す態様が考えられる。

【0016】

(1) 水性媒体中での酸析工程を含むパラヒドロキシ安息香酸の製造方法において、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で酸析する方法。すなわち、フェノールカリウムと二酸化炭素を反応させた後、パラヒドロキシ安息香酸を析出させる酸析工程および分離工程をパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で実施する方法である。

この方法によれば、従来の製造工程において高温下で酸析、分離するだけというきわめて簡易な方法で、容易にパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶を得ることができる。

【0017】

(2) 水性媒体中での酸析工程を含むパラヒドロキシ安息香酸の製造方法において、酸析工程後パラヒドロキシ安息香酸を昇温溶解し、次いでパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析および分離する方法。すなわち、フェノールカリウムと二酸化炭素を反応させた後、パラヒドロキシ安息香酸を通常の低温度下、例えば、約20℃で酸析してパラヒドロキシ安息香酸（一水和物の結晶）を析出させ、これを高温、例えば、約90℃に昇温して溶解した後、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析（再結晶）および分離する方法である。

この方法によれば、低温度下で酸析させたパラヒドロキシ安息香酸を一旦溶解し、再度晶析することによって、きわめて純度の高いパラヒドロキシ安息香酸の無水和物の結晶を得ることができる。

【0018】

(3) パラヒドロキシ安息香酸を水性媒体中で昇温溶解した後、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析（再結晶）および分離する方法である。

この方法によれば、いかなる手段によって得られたパラヒドロキシ安息香酸で

あっても、また、その結晶形に関わらず、水性媒体中に高温、例えば、約 90℃ で溶解した後、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析および分離することによって、容易にパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶を得ることができる。

【0019】

また、晶析工程を含まない、以下の方法も本発明に含まれる。即ち、

(4) 水性媒体中のパラヒドロキシ安息香酸を、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度に加熱した後に分離する方法である。

この方法によれば、いかなる手段によって得られたパラヒドロキシ安息香酸であっても、またその結晶形に関わらず、水性媒体中に転移温度以下で分散されている懸濁液を転移温度以上に加熱した後に分離することによって容易にパラヒドロキシ安息香酸無水和物を得ることができる。

【0020】

上記の方法における酸析工程で使用される酸は特に限定されないが、無機酸もしくは有機酸が用いられる。無機酸としては例えば、塩酸、フッ化水素酸のような二元酸（水素酸）、硝酸、硫酸、リン酸、過塩素酸のようなオキソ酸が挙げられ、有機酸としてはギ酸、酢酸等が挙げられる。中でも硫酸を用いるのが好ましい。これらの酸により酸析工程は pH 1～4 に調整されるのがよい。

【0021】

また、用いられる水性媒体としては、水単独、あるいは水と水溶性有機溶媒（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール）の混合溶媒等が挙げられる。有機溶媒と比較し安価であることと、水性媒体からの分離回収時のパラヒドロキシ安息香酸の歩留まりが高い点で水を単独で用いるのが好ましい。

水と水溶性有機溶媒の混合溶媒の場合、水が 70 重量%以上、特に 80 重量%以上含有されているのが良い。

【0022】

水性媒体は、パラヒドロキシ安息香酸の結晶重量の 3～15 倍、好ましくは 4～10 倍の量で用いるのが好ましい。

【0023】

フェノールカリウムと二酸化炭素の反応は、特に限定されず、従来公知のいずれの方法によってもよい。例えば、媒体の存在下、フェノールカリウム1モルに対してフェノール等の芳香族ヒドロキシ化合物を0.05～3モル存在させた液状混合物に、二酸化炭素を反応媒体中に分散せしめ、150℃以上の温度下でフェノールカリウムと反応させる方法が挙げられる。

【0024】

フェノールカリウムと二酸化炭素との反応は150～350℃、好ましくは200～320℃の温度下で、0.1～2MPa(G)、好ましくは0.2～1.6MPa(G)内で、反応温度に対応した二酸化炭素の圧力下に行うのがよい。

例えば、反応温度260℃では圧力0.2～0.7MPa(G)、280℃では0.2～1MPa(G)の二酸化炭素圧力を選択するのがよい。

【0025】

フェノールカリウムと二酸化炭素との反応時に用いられる反応媒体としては、フェノールカリウムを実質的に溶解しないものであって、例えば、軽油、灯油、ガソリン、潤滑油、アルキルベンゼン類、アルキルナフタレン、ジフェニルエーテル、ジフェニルジアルカン、トリフェニル類、水素化トリフェニル類、ジフェニルエーテル、アルキルフェニルエーテルおよびこれらの混合物が挙げられる。

【0026】

反応媒体は、通常フェノールカリウムに対して0.5倍以上、好ましくは0.5～10倍の重量比で用いられる。フェノールカリウムの調製（すなわちフェノールとアルカリ性化合物の反応）および／またはその脱水にも反応媒体を使用する場合は、水と共沸する量を補うよう反応媒体を多く使用することが好ましい。

【0027】

上記フェノールカリウムと二酸化炭素との反応を、加圧加熱下で、フェノールカリウムを実質的に溶解しない反応媒体の存在下で行うに際して、反応液中に生成する副生成物と共に液相中に存在する水を蒸気相へ移行させて反応系外に除去することによって、反応物の収率を上げることも可能である。

【0028】

二酸化炭素との反応終了後、冷却された反応混合物に水を加えて反応媒体層と水層に分離し、必要に応じて反応媒体層を水洗すればよい。

上記の水層を 110℃以下で液状の疎水性有機溶媒を用いて抽出する。抽出溶媒としては、例えば、炭化水素、ハロゲン化炭化水素、ニトロ化炭化水素、エーテル類、ケトン類、炭素数 4 以上のアルコール、例えばキシレン、トルエン、ジクロロメタン、ニトロベンゼン、ジエチルエーテル、メチルイソブチルケトン、2-エチルヘキシルアルコール等が挙げられ、水層の容量の 0.3～2 倍の量で、30～110℃の温度下で抽出するのが好ましい。

【0029】

反応媒体層中のフェノールはそのまま循環使用し、あるいは反応媒体層および抽出層中のフェノールに水酸化カリウム水溶液を作用させてフェノールカリウム水溶液として回収することが好ましい。回収されたフェノールカリウム水溶液およびフェノールは原料調製工程に返送し、循環使用することができる。

【0030】

本発明の方法によって晶析されたパラヒドロキシ安息香酸は、次いで、遠心分離工程で母液と分離（脱水）されるが、本発明においてはこの分離工程もパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で行われる。なお、さらにその後の乾燥工程も、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で行うのがよい。

【0031】

本発明の方法により得られたパラヒドロキシ安息香酸は分離工程後、乾燥工程にて乾燥されるが、無水和物の結晶であるので水分含量が少く、この乾燥工程において除去すべき水分量が少ないことと、水和水の脱離に必要なエネルギーが不要であることから、乾燥機にかかる負荷が軽減され、乾燥工程を著しく簡素化することが可能となる。

【0032】

転移温度以下の温度で分離および／または乾燥操作を行うと、遠心機および／または乾燥機内で、パラヒドロキシ安息香酸結晶が無水和物から水和水への転移を起こし、その際に、分離結晶の固結や、乾燥時に結晶水を脱離させるために多量のエネルギーを必要とするなどの問題を生じる。

【0033】

また、本発明における遠心分離の装置および分離条件に特に制限は無く、もはや母液が分離されなくなるまで、十分に遠心分離可能なものであればよい。

【0034】

本発明の方法においては、必ずしも晶析を行う必要はなく、転移温度以下であるパラヒドロキシ安息香酸と水性媒体の懸濁液をその転移温度以上の温度に加熱昇温することによって、無水和物の結晶を得ることも可能である。

【0035】

本発明のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶は、従来の方法で得られた結晶と比べて粒子径が大きく、微細結晶の少ないものである。また、安息角が $30 \sim 45^\circ$ 、圧縮度が10%以下であり、従来の結晶の安息角 $45 \sim 60^\circ$ 、圧縮度10~30%と比較し流動性が改善されたものである。したがって、作業時の粉体の舞い上がりが抑制され、取り扱い性、特に搬送性、充填性、貯蔵性の優れたものである。

【0036】

また、本発明のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶は、100メッシュ（ $150 \mu\text{m}$ ）の篩を通過し、140メッシュ（ $106 \mu\text{m}$ ）の篩を通過しなかった結晶の比表面積が $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下である。

このことは同じ粒子径の結晶でも、一水和物として得られた結晶を乾燥して得た無水和物では、比表面積が大きく、粉塵を発生しやすい微細結晶の凝集体であるのに対し、本発明のパラヒドロキシ安息香酸無水和物は、粉塵を発生しにくい大きな結晶として得られていることを示している。

なお、100メッシュの篩を通過し、140メッシュの篩を通過しなかった結晶とは、比表面積を測定する際の条件を規定したに過ぎず、本発明のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶が、この範囲のものに限られるものではない。

【0037】

さらに、本発明のパラヒドロキシ安息香酸は、上述したように無水和物の結晶として晶析後に分離されるため、遠心分離後の水分含量が10%以下と低いものである。このため、実質的に無水であることが要求されない、パラヒドロキシ安

息香酸エステルの合成原料などにおいては、本発明の製法により得られた未乾燥のパラヒドロキシ安息香酸無水和物結晶でも十分に水分含量が低いために、そのまま合成原料としても用いることも可能となる。

【0038】

以下、実施例および比較例により本発明を詳細に説明する。

【0039】

【実施例】

実施例 1

パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上で酸析および分離を行った実施例を以下に示す。

容量 3 L のコルベンにパラヒドロキシ安息香酸カリウム水溶液 2000 g（水溶液の組成は表 1 に示す）を仕込み、60℃に昇温した。その後同温度に保持し、73%硫酸水溶液 110 g を用い pH 2.8 として酸析を行った。酸析および次の分離工程はすべて 60～65℃で行った。

酸析により得られたパラヒドロキシ安息香酸の懸濁液を 60℃で遠心分離機により濾過し、濾過終了後、遠心分離機上で 65℃のイオン交換水 150 g にて洗浄を行い、洗浄水を遠心分離し、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 132.5 g を得た。カールフィッシャー法により水分を測定したところ、2.9%であった。得られた無水和物の結晶を 70℃で通風乾燥を行い、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 128.7 g を得た。

【0040】

【表 1】

成分	比率 (重量%)
パラヒドロキシ安息香酸カリウム	13.5
パラヒドロキシ安息香酸	0.5
硫酸カリウム	3.2
水	82.8

【0041】

実施例 2

パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以下で酸析後、昇温溶解し、転移温度以上で晶析および分離を行った実施例を以下に示す。

容量 3 L のコルベンにパラヒドロキシ安息香酸カリウム水溶液 2000 g (水溶液の組成は表 1 に示す) を仕込み、73% 硫酸水溶液 106.5 g を用い 20℃ にて pH 2.8 とし、酸析を行った。

酸析により得られたパラヒドロキシ安息香酸の懸濁液を 90℃ に昇温し、パラヒドロキシ安息香酸水溶液を得た。この水溶液を 0.5℃/分の速度で 60℃ まで冷却し、同温度で遠心分離機により濾過し、濾過終了後、遠心分離機上にて 65℃ のイオン交換水 132 g にて洗浄を行い、洗浄水を遠心分離し、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 127.8 g を得た。カールフィッシャー法により水分を測定したところ、3.1% であった。得られた無水和物の結晶を 70℃ で通風乾燥を行いパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 123.9 g を得た。

【0042】

実施例 3

水性媒体中のパラヒドロキシ安息香酸を転移温度以上に加熱し溶解した後、転移温度以上で晶析および分離を行った実施例を以下に示す。

容量 1 L のコルベンにパラヒドロキシ安息香酸 200 g、イオン交換水 800 g を仕込み、95℃ に昇温し、パラヒドロキシ安息香酸水溶液を得た。この水溶液を 0.5℃/分の速度で 60℃ まで冷却し、同温度で遠心分離機により濾過し、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 165.3 g を得た。カールフィッシャー法により水分を測定したところ、2.1% であった。得られた無水和物の結晶を 70℃ で通風乾燥を行い、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 161.9 g を得た。

【0043】

実施例 4

水性媒体を 10% メタノール水溶液とし、パラヒドロキシ安息香酸を転移温度以上に加熱し溶解した後、転移温度以上で晶析および分離を行った実施例を以下

に示す。

容量 2 L のコルベンにパラヒドロキシ安息香酸 3 0 0 g、1 0 % メタノール水溶液 1 5 0 0 g を仕込み、8 0 °C に昇温し、パラヒドロキシ安息香酸の 1 0 % メタノール水溶液での溶液を得た。このパラヒドロキシ安息香酸の溶液を 0. 5 °C / 分の速度で 6 0 °C まで冷却し、同温度で遠心分離機により濾過し、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 1 8 4. 0 g を得た。カールフィッシャー法により水分を測定したところ、4. 5 % であった。得られた無水和物の結晶を 7 0 °C で通風乾燥を行いパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 1 7 4. 9 g を得た。

【 0 0 4 4 】

比較例 1

パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以下で酸析および分離を行った比較例を以下に示す。

容量 3 L のコルベンに実施例 2 で用いたパラヒドロキシ安息香酸カリウム水溶液 2 0 0 0 g を仕込み、3 0 °C に温度を保持し、7 2 % 硫酸水溶液 1 0 6. 5 g を用い p H 2. 8 として酸析を行った。同温度にて遠心分離機により濾過し、濾過終了後、遠心分離機上にて 3 0 °C のイオン交換水 2 0 0 g にて洗浄を行い、洗浄水を遠心分離し、パラヒドロキシ安息香酸一水和物の結晶 2 3 8. 6 g を得た。カールフィッシャー法により水分を測定したところ、1 7. 8 % であった。得られた一水和物の結晶を 7 0 °C で通風乾燥を行い、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 1 9 6. 1 g を得た。

【 0 0 4 5 】

比較例 2

水性媒体中のパラヒドロキシ安息香酸を転移温度以上に加熱し溶解した後、転移温度以下で晶析および分離を行った比較例を以下に示す。

容量 1 L のコルベンにパラヒドロキシ安息香酸 2 0 0 g、イオン交換水 8 0 0 g を仕込み、9 5 °C に昇温し、パラヒドロキシ安息香酸水溶液を得た。この水溶液を 0. 5 °C / 分の速度で 3 0 °C まで冷却し、同温度で濾過し、パラヒドロキシ安息香酸の一水和物の結晶 2 1 6. 4 g を得た。カールフィッシャー法により水分を測定したところ 1 6. 2 % であった。得られた一水和物の結晶を 7 0 °C で通

風乾燥を行いパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 190 g を得た。

【0046】

比較例 3

水性媒体を 10%メタノールとし、パラヒドロキシ安息香酸を転移温度以上に加熱した後、転移温度以下で晶析および分離を行った比較例を以下に示す。

容量 2 L のコルベンにパラヒドロキシ安息香酸 300 g、10%メタノール水溶液 1500 g を仕込み、80℃に昇温し、パラヒドロキシ安息香酸の 10%メタノール水溶液での溶液を得た。このパラヒドロキシ安息香酸の溶液を 0.5℃/分の速度で 25℃まで冷却し、同温度で遠心分離機により濾過し、パラヒドロキシ安息香酸一水和物の結晶 324.9 g を得た。カールフィッシャー法により水分を測定したところ 16.6%であった。得られた一水和物の結晶を 70℃で通風乾燥を行い、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 268.4 g を得た。

【0047】

実施例 1～4 および比較例 1～3 で作られたパラヒドロキシ安息香酸の粒度分布を表 2 に、粉体物性を表 3 に、比表面積を表 4 に示す。

【0048】

【表 2】

粒度分布

	粒度分布 (%)							平均粒子径 ($\mu\text{ m}$)
	20M on $\sim 710\text{ }\mu\text{ m}$	32M on $710\sim 500\text{ }\mu\text{ m}$	48M on $500\sim 297\text{ }\mu\text{ m}$	83M on $297\sim 170\text{ }\mu\text{ m}$	145M on $170\sim 100\text{ }\mu\text{ m}$	200M on $100\sim 74\text{ }\mu\text{ m}$	200M pass $74\text{ }\mu\text{ m}\sim$	
実施例 1	5.4	24.7	55.3	12.6	1.9	0.1	0.1	350
実施例 2	4.4	44.7	39.6	8.9	1.7	0.1	0.6	389
実施例 3	4.5	57.2	28.7	6.1	2.1	0.6	0.7	417
実施例 4	7.7	30.1	36.1	18.9	5.5	1.0	1.0	351
比較例 1	0	0	1.0	44.3	46.3	6.1	2.4	130
比較例 2	0.3	0.4	8.4	39.4	34.1	10.3	7.1	141
比較例 3	0	0	3.1	33.4	49.6	10.9	3.1	125

【0049】

【表 3】

粉体物性

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 2	比較例 1	比較例 3
安息角 (deg.)	38.9	36.3	36.3	38.7	47.9	48.5	57.1
圧縮度 (%)	6.3	2.7	1.6	7.9	21.6	13.5	25.8
ゆるみ見掛け比重 (g/cc)	0.540	0.719	0.727	0.536	0.501	0.550	0.441
固め見掛け比重 (g/cc)	0.576	0.739	0.739	0.582	0.639	0.636	0.594

【0050】

【表 4】

比表面積

実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2	比較例 3
0.09m ² /g	0.07m ² /g	0.06m ² /g	0.07m ² /g	0.61m ² /g	0.75m ² /g	0.82m ² /g

【0051】

本発明の方法により得たパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶は、粒子径が大きく、安息角、圧縮度、比表面積は小さいことが理解される。

【0052】

また、実施例 3 および比較例 2 で得られたパラヒドロキシ安息香酸の結晶の顕微鏡写真を図 1 および図 2 に示す。

【0053】

本発明の方法で得られたパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶は、結晶径が大きく、粉体特性に優れるものであった。

【0054】

各種物性の測定は、以下の通り行った。

[粒度分布および平均粒子径]

粒度分布および平均粒子径は、振とう機（飯田製作所製ES-65型）を用い以下の方法で測定した。

【0055】

粒度分布

予め重量を測定した試料を、目開き710 μ m、500 μ m、297 μ m、170 μ m、100 μ m、および74 μ mメッシュスクリーンにてこの順に篩い、メッシュ上の残存量を測定する。まず最初に、全量を710 μ mのメッシュにて速度230rpmで10分間篩う。メッシュ上の残存量を測定し、最初の重量に対する重量%を求める。一方、メッシュを通過した試料の全量を、500 μ mのメッシュで同様にして篩う。これを順次繰り返し、最後に74 μ mのメッシュを通過した試料の量を測定し、各メッシュ上の残存量と74 μ mのメッシュの通過量の最初の重量に対する重量%を求める。

【0056】

平均粒子径

得られた粒度分布の結果より下記の式に基づいて計算する。

$$\text{平均粒子径}(\mu\text{m}) = (710 \times 710 \mu\text{m} \text{メッシュ上残存部}\% / 100) + (500 \times 500 \mu\text{m} \text{メッシュ上残存部}\% / 100) + (297 \times 297 \mu\text{m} \text{メッシュ上残存部}\% / 100) + (170 \times 170 \mu\text{m} \text{メッシュ上残存部}\% / 100) + (100 \times 100 \mu\text{m} \text{メッシュ上残存部}\% / 100) + (74 \times 74 \mu\text{m} \text{メッシュ上残存部}\% / 100) + (40 \times 74 \mu\text{m} \text{メッシュ通過分}\% / 100)$$

【0057】

[粉体物性]

安息角、見掛け比重、および圧縮度は、ホソカワミクロン株式会社製、パウダ

ーテスター（P T-N型）を用い、テスターに付属の説明書に記載の方法にて測定されるものである。

【0 0 5 8】

安息角

標準篩（1 0 メッシュ）上でサンプルを振動させ、ロートを通じ、注入法により測定する。流動性の良い粉体では小さな値を示し、付着凝集性の強い微粉では大きな値を示す。

【0 0 5 9】

ゆるみ見掛け比重

篩上でサンプルを振動させ、シュートを通して落下させ、規定の容器に受けて測定する。

【0 0 6 0】

固め見掛け比重

規定の容器にサンプルを入れ、一定の高さから規定回数タッピングさせ、タッピングの衝撃で固めた後に測定する。

【0 0 6 1】

圧縮度

圧縮度は、ゆるみ見掛け比重と固め見掛け比重から以下の式にて求められる値である： $(\text{固め見掛け比重} - \text{ゆるみ見掛け比重}) / \text{固め見掛け比重} \times 100$

圧縮度は粉体の流動特性に最も関係の深い因子であり、数値が大きな程、流動性が悪いことを示す。

【0 0 6 2】

[比表面積]

比表面積は、1 0 0 メッシュ（1 5 0 μm ）の篩を通過し、1 4 0 メッシュ（1 0 6 μm ）の篩を通過しない試料に対して、QUANTACHROME社製モノソープを用い測定する。

測定条件

方法：B E T式一点法

キャリアガス：窒素 3 0 v o l . %、ヘリウム 7 0 v o l . %

測定ガス流量: 15 cc/分

脱気条件: 100℃、10分

【0063】

〔顕微鏡写真〕

株式会社キーエンス製VH-6200を用いて撮影を行った。一目盛りが0.2 mmを表す。

【図面の簡単な説明】

【図1】

実施例3で得られたパラヒドロキシ安息香酸の結晶の顕微鏡写真。

【図2】

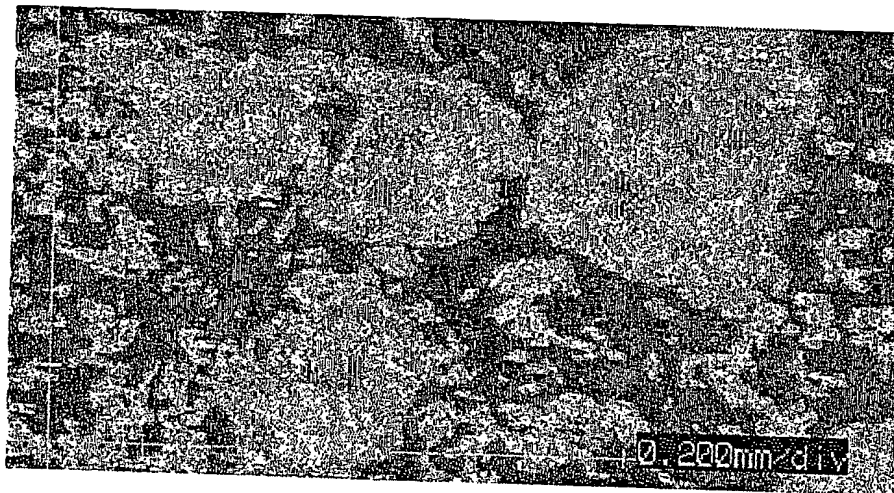
比較例2で得られたパラヒドロキシ安息香酸の結晶の顕微鏡写真。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 水分含量が少なく、結晶径の大きなパラヒドロキシ安息香酸の製造方法を提供する。

【解決手段】 パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析および分離することを特徴とするパラヒドロキシ安息香酸無水和物の製造方法を提供する。

【選択図】 なし

特願 2003-112494

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000146423]

1. 変更年月日

[変更理由]

住所

氏名

1990年 8月 8日

新規登録

大阪府大阪市中央区高麗橋2丁目4番8号
株式会社上野製薬応用研究所